

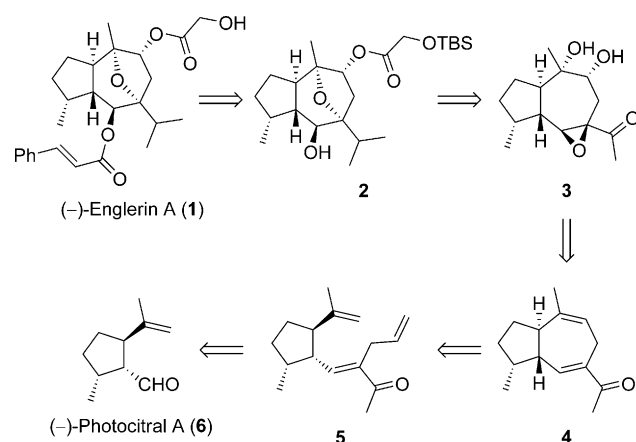
# Eine kurze enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A\*\*

Martin Zahel, Anton Keßberg und Peter Metz\*

Professor Hans J. Schäfer gewidmet

Das Guaian-Sesquiterpen (–)-Englerin A (**1**) zieht seit seiner Isolierung aus der ostafrikanischen Pflanze *Phyllanthus engleri* durch Beutler im Jahre 2009 die Aufmerksamkeit von Chemikern, Biologen und Medizinern auf sich.<sup>[1]</sup> Diesem Sachverhalt liegt die hochselektive Wirkung des Naturstoffs gegen Nierenkrebszelllinien zugrunde.<sup>[1,2]</sup> Zudem ist mit dem sauerstoffverbrückten bicyclischen Hydroazulengerüst eine herausfordernde Molekülstruktur mit sieben benachbarten stereogenen Zentren gegeben. Diese beiden Eigenschaften lösten eine intensive Forschung mit dem Ziel der Synthese von **1**<sup>[3,4]</sup> sowie zum Studium von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aus.<sup>[4f,5]</sup> Wir stellen hier eine enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A (**1**) vor, die in wenigen, präparativ einfachen Schritten zu diesem Wirkstoff führt.

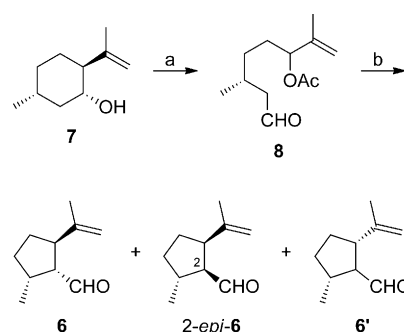
Wie in Schema 1 skizziert, erfolgt retrosynthetisch zunächst die Spaltung des Zimtsäureesters zum Christmann-Intermediat **2**.<sup>[4a]</sup> Dieses sollte sich nach chemoselektiver Veresterung und transannularer Epoxidöffnung aus dem Diol **3** erhalten lassen, dessen Acetyleinheit wir zum Aufbau der Isopropylgruppe nutzen. Das Diol **3** wird auf das Dienon **4** mit zwei elektronisch differenzierten Alkeneinheiten zu-



**Schema 1.** Retrosynthetische Rückführung von (–)-Englerin A (**1**) auf (–)-Photocitral A (**6**). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

rückgeführt, die eine chemo- und diastereoselektive zweifache Oxidation ermöglichen sollten. Zum Aufbau des Hydroazulengerüsts von **4** war eine Ringschlussmetathese geplant,<sup>[4a,6]</sup> wofür ursprünglich das Trienon **5** als Substrat vorgesehen war, das seinerseits durch eine geeignete Carbonyl-olefinierung aus (–)-Photocitral A (**6**)<sup>[7]</sup> erzeugt werden sollte. Dieses Monoterpen zeigt eine besondere Eignung für die hier gegebene Problemstellung, da die drei am Cyclopentanring in (–)-**1** vorhandenen stereogenen Zentren bereits korrekt konfiguriert vorliegen, und seine Difunktionalität zahlreiche Optionen bietet, den noch fehlenden Siebenring zu anellieren.

Der Aldehyd **6** kann als racemisches Gemisch in einer Stufe photochemisch aus Citral<sup>[8]</sup> und in enantiomerenreiner Form in drei Stufen aus (*R*)-Citronellol<sup>[9]</sup> gewonnen werden. Wir fanden nun, dass **6** aus kommerziell erhältlichem (–)-Isopulegol (**7**) in nur zwei Stufen verfügbar ist (Schema 2).



**Schema 2.** Enantioselektive Synthese von (–)-Photocitral A (**6**) aus (–)-Isopulegol (**7**). a) Pb(OAc)<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Benzol, Rückfluss, 74 %; b) 5 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 40 Mol-% Pyrrolidin, Et<sub>3</sub>N, THF, –10 °C, 89 % (**6**/2-*epi*-**6**/**6'** = 47:43:10).

Nach Fragmentierung von **7** mit Bleitetraacetat<sup>[10]</sup> wird durch duale Katalyse<sup>[11]</sup> mit einem Palladium(0)-Katalysator und Pyrrolidin direkt der Aldehyd **6** gebildet, wobei **6** gemeinsam mit 2-*epi*-**6** sowie einem weiteren Diastereomer **6'** erhalten wird. Das Diastereomerenverhältnis kann durch Epimerisierung von 2-*epi*-**6** an C2 unter basischen Bedingungen zugunsten von **6** erhöht werden.<sup>[7,12]</sup>

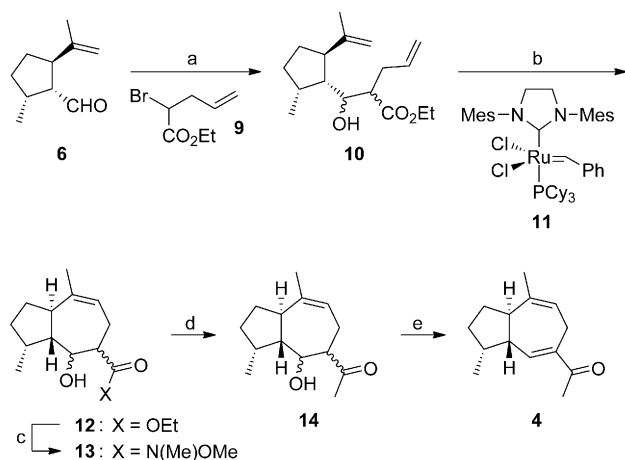
Zunächst versuchten wir, den Aldehyd **6** unter Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-Konditionen<sup>[13]</sup> zur Reaktion zu bringen. Eine C-C-Bindungsknüpfung konnte allerdings selbst unter harschen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Überdies zeigte sich eine Epimerisierung von **6**, was die Suche nach weniger basischen Bedingungen nötig werden ließ, welche in der Reformatsky-Reaktion<sup>[8a]</sup> mit dem Bromester **9**<sup>[18]</sup> gefunden wurden. Diese führte mit guter

[\*] M. Sc. M. Zahel, B. Sc. A. Keßberg, Prof. Dr. P. Metz  
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie  
Organische Chemie I, Technische Universität Dresden  
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)  
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de  
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

[\*\*] Wir danken Dipl.-Chem. Anne Jäger für die Kristallstrukturanalyse des Epoxids **15**.

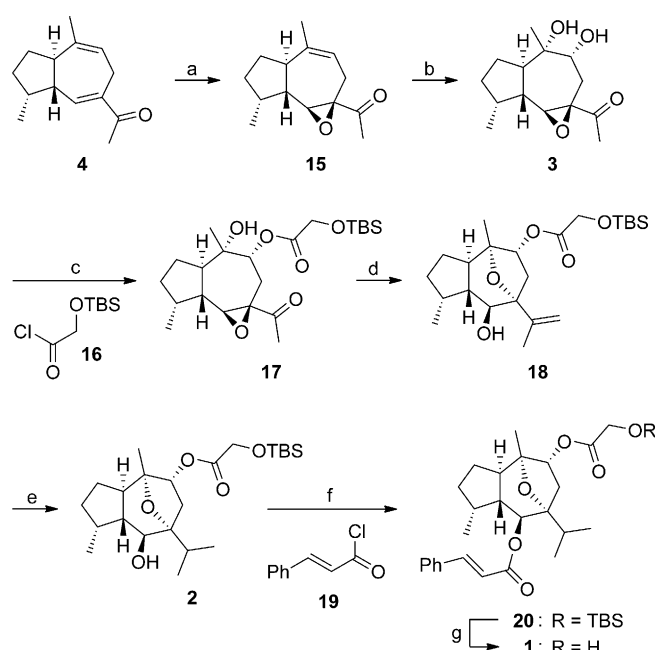
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301247> zu finden.

Ausbeute zum Diastereomerengemisch **10**, mit dem problemlos weitergearbeitet werden kann, da die neu aufgesetzten stereogenen Zentren wenig später wieder in  $sp^2$ -hybridisierte Zentren überführt werden (Schema 3). Die nachfolgende Ringschlussmetathese unter Zuhilfenahme des Grubbs-II-Katalysators **11**<sup>[19]</sup> gelang mit quantitativer Ausbeute. An diesem Punkte war es erforderlich, einerseits die Ethylestergruppierung gegen eine Acetylfunktion auszutauschen und andererseits zur  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonyleinheit zu eliminieren. Diese Transformationen konnten realisiert werden, indem das Hydroazulen **12** zunächst über das Weinreb-Amid **13** zum Acetylderivat **14** umgewandelt wurde.<sup>[20]</sup> Die Eliminierung gelang sodann durch Mesylierung der Hydroxyfunktion und nachfolgende Umsetzung mit DBU in einer Eintopfreaktion<sup>[21]</sup> mit guter Ausbeute und hoher Regioselektivität ( $\alpha,\beta/\beta,\gamma = 10:1$ ).



**Scheme 3.** Aufbau des Hydroazulengerüsts. a) **9**, Zn, Benzol, Rückfluss, 86 %; b) 1 Mol-% **11**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 99 %; c)  $\text{MeONHMe} \cdot \text{HCl}$ ,  $i\text{PrMgCl}$ , THF,  $-30^\circ\text{C} \rightarrow \text{Rückfluss}$ ; d)  $\text{MeLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 73 % (2 Stufen); e) 1.  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2. DBU, RT, 85 % (94 % bezogen auf reisoliertes **14**). Ms = Methansulfonyl, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Nachdem das bisher verwendete Diastereomerengemisch auf ein einziges  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton zurückgeführt worden war, konnte das resultierende Dien **4** vollständig chemo- und diastereoselektiv an der elektronenärmeren Doppelbindung unter Weitz-Scheffer-Bedingungen<sup>[22]</sup> nucleophil zu **15** epoxidiert werden, dessen relative Konfiguration durch eine Kristallstrukturanalyse<sup>[23]</sup> bestätigt wurde (Schema 4). Wir brachten **15** nun mit Osmiumtetroxid/NMO zur Reaktion, um das *cis*-Diol **3** zu erhalten. Trotz moderater Diastereoselektivität ( $3/\beta$ -Diol **3'** = 2:1) gelang dies aufgrund der nahezu quantitativen Gesamtausbeute mit guter Effizienz. Versuche zur reagensinduziert diastereoselektiven Dihydroxylierung<sup>[24]</sup> führten nicht zum Erfolg. Die Veresterung der sekundären Hydroxygruppe mit (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)acetylchlorid (**16**)<sup>[25]</sup> in Pyridin ergab glatt das Glykolsäurederivat **17**, welches anschließend an der Acetyleinheit methyleniert werden konnte. Da die Epoxidfunktion nun von allylischer Natur war, verlief die biomimetische transannulare Epoxidöffnung<sup>[4a,26]</sup> bereits nach leichtem Ansäuern bei



**Scheme 4.** Abschluss der Synthese. a)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{MeOH}$ , RT, 91 %; b) 1 Mol-%  $\text{K}_2\text{OsO}_4$ , NMO, Aceton, Wasser, THF, RT, 97 %, d.r. = 2:1; c) **16**, Pyridin, RT, 93 %; d)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ , THF, RT; dann 2 N  $\text{HCl}$ , 70 %; e) 1 atm  $\text{H}_2$ , 10 %  $\text{Pd/C(en)}$ ,  $\text{EtOH}$ , RT, 90 %; f) **19**, DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 94 %; g) 2 N  $\text{HCl}$ , THF, RT, 100 %. NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid, en = Ethylendiamin, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

Raumtemperatur zügig zum oxaverbrückten Hydroazulen **18**. In einigen Experimenten zur Hydrierung von **18** mit  $\text{Pd/C}$  wurde ein partieller Verlust der TBS-Schutzgruppe beobachtet. Deshalb hydrierten wir **18** mit einem  $\text{Pd/C}$ -Ethylendiamin-Komplex<sup>[27]</sup> zu **2**. Nach DMAP-vermittelter Veresterung der verbleibenden Hydroxyfunktion mit Zimtsäurechlorid (**19**) zu **20**<sup>[4a]</sup> führte die abschließende Abspaltung der TBS-Gruppe am Glykolsäurerest unter sauren Bedingungen quantitativ zur Zielverbindung **1**.

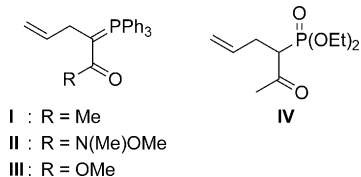
Zusammenfassend gelang uns eine enantioselektive Totalsynthese von (–)-Englerin A (**1**) durch Nutzung selektiver Oxidationen des Dienons **4** und einer Ringschlussmetathese zum Hydroazulengerüst als Schlüsseloperationen. Die hier vorgestellte Strategie ermöglicht die Herstellung des Wirkstoffs **1** in nur 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 16 % ausgehend von (–)-Photocitral A (**6**).

Eingegangen am 12. Februar 2013  
Online veröffentlicht am 15. April 2013

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen · Metathesen · Naturstoffe · Oxidationen · Terpene

- [1] R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57–60.  
[2] Jüngere biologische Studien: a) F. J. Sulzmaier, Z. Li, M. L. Nakashige, D. M. Fash, W. J. Chain, J. W. Ramos, *PLoS One* **2012**, *7*, e48032; b) C. Sourbier, B. T. Scroggins, R. Ratnayake, T. L. Prince, S. Lee, M.-J. Lee, P. L. Nagy, Y. H. Lee, J. B. Trepel,

- J. A. Beutler, W. M. Linehan, L. Neckers, *Cancer Cell* **2013**, 23, 228–237.
- [3] Jüngere Übersicht: R. H. Pouwer, J.-A. Richard, C.-C. Tseng, D. Y.-K. Chen, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 22–35.
- [4] Synthesen von Englerin A: a) M. Willot, L. Radtke, D. Könnig, R. Fröhlich, V. H. Gessner, C. Strohmman, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9269–9272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9105–9108; b) Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3591–3594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3513–3516; c) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3595–3597; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3517–3519; d) K. C. Nicolaou, Q. Kang, S. Y. Ng, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8219–8222; e) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3708–3711; f) L. Radtke, M. Willot, H. Sun, S. Ziegler, S. Sauerland, C. Strohmman, R. Fröhlich, P. Habenberger, H. Waldmann, M. Christmann, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4084–4088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3998–4002; g) Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6553–6556; h) J. Lee, K. A. Parker, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2682–2685; i) C. L. Wang, B.-F. Sun, S.-G. Chen, R. Ding, G.-Q. Lin, J.-Y. Xu, Y.-J. Shang, *Synlett* **2012**, 23, 263–266; j) P. Gao, S. P. Cook, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3340–3343; k) K. Takahashi, K. Komine, Y. Yokoi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7364–7370; l) J. Wang, S.-G. Chen, B.-F. Sun, G.-Q. Lin, Y.-J. Shang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2539–2547.
- [5] a) K. P. Chan, D. Y.-K. Chen, *ChemMedChem* **2011**, 6, 420–423; b) D. B. Ushakov, V. Navickas, M. Ströbele, C. Maichle-Mössmer, F. Sasse, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2090–2093; c) R. K. Akee, T. Ransom, R. Ratnayake, J. B. McMahon, J. A. Beutler, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 459–463; d) J. Xu, E. J. E. Caro-Diaz, A. Batova, S. D. E. Sullivan, E. A. Theodorakis, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 1052–1060.
- [6] a) S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6478–6481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6361–6363; b) D. A. Foley, A. R. Maguire, *Tetrahedron* **2010**, 66, 1131–1175; c) M. S. Dowling, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6908–6922.
- [7] V. Navickas, D. B. Ushakov, M. E. Maier, M. Ströbele, H.-J. Meyer, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3418–3421.
- [8] a) G. Büchi, H. Wüest, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1589–1593; b) C. Beaupin, J. C. Rossi, J. P. Vidal, J. P. Girard, J. P. Passet, *Phytochemistry* **1980**, 19, 1541–1542.
- [9] Synthese von ent-6 aus (S)-Citronellol: a) P. V. Pham, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1470–1473; b) M. Schlosser, L. Franzini, C. Bauer, F. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1909–1914.
- [10] K. Shankaran, A. S. Rao, *Indian J. Chem. B* **1979**, 18, 507–509.
- [11] B. Vulovic, F. Bihelevic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10485–10494.
- [12] Siehe die Hintergrundinformationen für Details hierzu.
- [13] Die neuen Ylide **I** und **II** sowie die literaturbekannten Reagentien **III**<sup>[14]</sup> und **IV**<sup>[15]</sup> wurden eingesetzt. Die Synthese der Ylide **I** (44 %) und **II** (95 %) erfolgte analog zur Synthese von **III** aus 4-Brom-1-buten durch Phosphoniumsalzbildung,<sup>[16]</sup> Deprotonierung mit 2 Äquivalenten Natriumhexamethyldisilazid (Toluol, THF, 0°C) und Reaktion mit 1 Äquivalent Acetylchlorid (**I**) bzw. *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid (**II**).<sup>[17]</sup>



- [14] K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974–7991.
- [15] R. D. Clark, L. G. Kozar, C. H. Heathcock, *Synthesis* **1975**, 635–636.
- [16] D. C. Braddock, R. Bhuva, D. S. Millan, Y. Pérez-Fuertes, C. A. Roberts, R. N. Sheppard, S. Solanki, E. S. E. Stokes, A. J. P. White, *Org. Lett.* **2007**, 9, 445–448.
- [17] J. A. Marshall, B. S. DeHoff, D. G. Cleary, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1735–1741.
- [18] D. D. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5385–5388.
- [19] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [20] J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461–5464.
- [21] K. C. Nicolaou, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3942–3947; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3874–3879.
- [22] E. Weitz, A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, 54, 2327–2344.
- [23] Die Kristallstrukturanalyse wurde mit *rac*-**15** vorgenommen, das entsprechend zur Synthese von **15** aus *rac*-**6** erhalten wurde und geeignete Kristalle lieferte. CCDC-919265 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [24] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [25] a) A. Wissner, C. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3972–3974; b) M. Leemhuis, J. H. van Steenis, M. J. van Uxem, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3344–3349.
- [26] M. Yoshikawa, Y. Fukuda, S. Hatakeyama, N. Tanaka, H. Matsuda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1194–1196.
- [27] K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2109–2114.